

Análise de Custo-Efetividade do Monitoramento da Insuficiência Cardíaca pelo proBNP comparado ao Monitoramento Clínico

Denizar Vianna ARAÚJO⁽¹⁾ Mucio Tavares de OLIVEIRA JÚNIOR⁽²⁾

Reblampa 78024-426

Araújo DV, Oliveira Júnior MT. Análise de custo-efetividade do monitoramento da insuficiência cardíaca pelo proBNP comparado ao monitoramento clínico. Reblampa 2007; 20(1): 18-22.

RESUMO: **Fundamento:** Inexiste atualmente um guia prático para orientar a intensidade do tratamento farmacológico de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) crônica. **Objetivo:** Verificar se a farmacoterapia orientada pelas concentrações da fração amino-terminal do pro-BNP (proBNP) resulta em melhor desfecho e menor custo se comparada ao monitoramento clínico isolado, em pacientes com IC crônica. **Métodos:** Para a análise de custo-efetividade foi utilizada uma árvore de decisão modelada para o cenário do Sistema Suplementar de Saúde Brasileiro. Foram utilizados dados de efetividade publicados em ensaio clínico controlado e randomizado (ECCR) e dados de custos do tratamento obtidos de estudos brasileiros sobre epidemiologia e custos da IC. Foram contabilizados custos diretos com hospitalizações, atendimentos de urgência, consultas, medicamentos ambulatoriais, exames complementares e valor do teste do proBNP, em um período de 12 meses. A unidade de efetividade avaliada foi "internação hospitalar evitada", mensurada em percentual. A árvore de decisão e as análises estatísticas foram conduzidas no programa *TreeAge Pro Healthcare* (versão 2005). **Resultados:** O grupo monitorado pelo proBNP apresentou 63% de redução na internação hospitalar comparativamente ao grupo clínico, no período de 12 meses. O custo médio do monitoramento do grupo proBNP foi de R\$ 2.884,00 versus R\$ 3.134,00 do grupo clínico. A efetividade do grupo proBNP foi de 89% versus 72% do grupo clínico. A redução da internação hospitalar obtida no grupo proBNP proporcionou custo final menor. **Conclusões:** O uso do proBNP pode ser estratégia redutora de custos no monitoramento do tratamento de pacientes com IC.

DESCRITORES: insuficiência cardíaca congestiva, peptídeo natriurético, análise de custo-efetividade.

INTRODUÇÃO

Os avanços ocorridos nas últimas décadas no entendimento da fisiopatologia da IC permitiram a pesquisa e desenvolvimento de fármacos que reduziram a morbi-mortalidade por IC. Entretanto, na prática clínica, tais benefícios são limitados pela inexistência

de um guia prático para orientar a otimização do tratamento farmacológico de pacientes com IC, isto é, para alcançar as doses recomendadas nos ensaios clínicos controlados e randomizados.

Em pacientes com IC, as concentrações neurohormonais de angiotensina, aldosterona, peptídeos

(1) Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da Universidade do Estado do Rio de Janeiro – RJ.

(2) Médico Chefe do Hospital Dia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – SP.
Endereço para correspondência: Av. Visconde de Albuquerque, 1400/501 - Leblon - Rio de Janeiro - RJ. CEP 22450-000. Fone: (21) 2249-4588
- Fax (21) 2274-0856 - e-mail: denizarvianna@medinsight.com
Trabalho recebido em 11/2006 e publicado em 03/2007.

natriuréticos e catecolaminas têm se revelado marcadores independentes da performance cardíaca e do prognóstico.

Rothenburger et al.¹ identificaram que o nível plasmático do peptídeo natriurético do tipo-B é um importante prenunciador da mortalidade nos pacientes com IC. Richards et al.² demonstraram aumento significativo do risco de internação hospitalar em pacientes com níveis desse peptídeo acima da normalidade

O peptídeo natriurético tipo-B é liberado pelos ventrículos cardíacos em resposta ao aumento da tensão parietal ou ao estiramento das fibras cardíacas. O pré-hormônio é secretado pelos miócitos e então clivado em dois peptídeos: o peptídeo natriurético tipo B (BNP) e o seu carreador, a fração amino-terminal do pro-BNP (proBNP). Ambos podem ser dosados e, embora existam diferenças analíticas, têm o mesmo significado clínico.

Estudos recentes sugerem sua utilização para o diagnóstico e o monitoramento de pacientes com IC^{3,4}. O proBNP e o BNP apresentam uma boa correlação com a fração de ejeção e com a classe funcional, o que confere ao método um bom poder discriminativo. Os ensaios clínicos COPENICUS⁵ e Val-HeFT⁶ avaliaram o efeito do carvedilol e do valsartan respectivamente, em pacientes com IC avançada. Houve clara correlação entre a otimização do tratamento e a queda significativa do proBNP.

O objetivo deste estudo foi elaborar um modelo analítico de apoio à decisão, com base em dados de custos locais e na efetividade descrita em um ensaio clínico controlado e randomizado (ECCR) realizado por Troughton et al.⁷, para testar a hipótese de que, em pacientes com IC crônica, a farmacoterapia orientada pelas concentrações plasmáticas de proBNP produz melhores desfechos clínicos e menores custos com internação hospitalar se comparada ao monitoramento clínico isolado.

MÉTODOS

Um modelo analítico de decisão (árvore de decisão) foi desenvolvido para avaliar e comparar os custos e a efetividade clínica do monitoramento de pacientes com IC guiados pela dosagem do proBNP versus o monitoramento clínico.

Modelos de análise de decisão clínica obedecem a uma seqüência cronológica que inclui: identificação e estruturação do problema (árvore de decisão); parametrização do modelo de decisão (probabilidades de ocorrência dos desfechos, de acordo com análise crítica da literatura) e análise do modelo (estimativa dos custos, desfechos e riscos)⁸.

A árvore de decisão utilizada neste estudo foi modelada para o cenário do Sistema Suplementar de Saúde Brasileiro, com os dados de efetividade do ECCR publicado por Troughton et al.

Dados de efetividade do ECCR

O ECCR realizado por Troughton e colaboradores analisou 69 pacientes com idades entre 35 e 85 anos, recrutados após admissão hospitalar com IC descompensada. Todos apresentavam comprometimento da função ventricular esquerda (fração de ejeção ventricular esquerda <40% no ecocardiograma bi-dimensional), IC sintomática estabelecida (classe II-IV da *New York Heart Association* - NYHA) e foram medicados com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e diuréticos, com ou sem digoxina.

Após estabilização inicial, foram randomizados e tratados de modo duplo-cego, tendo como guia o nível plasmático de proBNP (grupo proBNP n = 33 pacientes) ou pelo acompanhamento clínico padrão (grupo clínico n = 36 pacientes). Todos foram acompanhados a cada três meses em clínica especializada de IC.

Todas as consultas foram avaliadas por investigador que desconhecia o grupo de monitoramento em que o paciente estava alocado, com sistema de escore clínico (escore de insuficiência cardíaca) baseado no critério de Framingham para o diagnóstico da IC descompensada⁹. Foram atribuídos valores de 1 e 0,5, respectivamente, para critérios maiores e menores a fim de produzir este escore objetivo, com um total de 2 ou mais pontos indicando insuficiência cardíaca descompensada (tabela 1). Amostras de sangue foram obtidas para dosagem plasmática de proBNP, a cada três meses.

O objetivo do tratamento no grupo clínico foi compensar a IC com base no escore clínico (escore <2) e, no grupo proBNP, obter níveis de proBNP abaixo de 200 pmol/L. Caso esses objetivos não fossem alcançados, o tratamento medicamentoso era intensificado de acordo com protocolo predeterminado.

TABELA 1
ESCORE CLÍNICO BASEADO NO CRITÉRIO DE FRAMINGHAM PARA O DIAGNÓSTICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA

| Sintomas | Valor |
|---|-------|
| Ortopnéia | 0,5 |
| Dispnéia paroxística noturna | 1,0 |
| Redução na tolerância ao exercício | 0,5 |
| Taquicardia sinusal em repouso (>100/min) | 0,5 |
| Pressão venosa jugular >4 cm | 0,5 |
| Refluxo hepatojugular positivo | 1,0 |
| Terceira bulha presente | 1,0 |
| Estertores pulmonares em bases | 1,0 |
| Hepatomegalia | 0,5 |
| Edema periférico | 0,5 |

Insuficiência cardíaca descompensada indicada pelo escore total ≥ 2 . Fonte: Troughton, 2000.

do, para maximizar as doses dos fármacos utilizados. Em ambos os grupos, pacientes que não atingiam os objetivos do tratamento eram reavaliados no intervalo de duas semanas (pelo investigador usual) e o tratamento intensificado (por outro investigador que conhecia o grupo em que o paciente se encontrava) até o objetivo ser atingido. Após compensação, os pacientes retornavam à periodicidade de três meses para avaliação clínica e laboratorial.

Premissas do modelo de árvore de decisão

Para adaptação do ECCR de Troughton et al.¹⁰⁻¹² ao modelo de árvore de decisão utilizado neste estudo, foram usados dados de custos do tratamento ambulatorial e hospitalar obtidos dos estudos brasileiros sobre epidemiologia e impacto econômico da IC.

Os componentes dos custos diretos analisados no modelo foram os custos com hospitalizações, atendimentos de urgência, consultas ambulatoriais, medicamentos de uso ambulatorial, exames complementares e valor do exame para mensuração sérica do proBNP*. Os custos retrataram o cenário da prática clínica no tratamento da IC, na perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde, em 2005, no período de 12 meses.

A unidade de efetividade mensurada no modelo foi “internação hospitalar evitada” (mensurada em percentual). A Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) foi calculada pela divisão da diferença média de custos entre o monitoramento de pacientes com IC guiado pela dosagem do proBNP versus o monitoramento clínico, pela diferença de efetividade (internação hospitalar evitada).

O modelo analítico de decisão (árvore de decisão) e as análises estatísticas foram conduzidas no programa *TreeAge Pro Healthcare (TreeAge Software, Inc. MA, USA, versão 2005)*. O estudo foi financiado pela Roche Diagnóstica Brasil Ltda.

RESULTADOS

A árvore de decisão foi modelada com as frequências de internação hospitalar e acompanhamento ambulatorial nos dois grupos comparativamente. A figura 1 apresenta a representação esquemática da

árvore de decisão com as frequências de ocorrência (tratamento ambulatorial e hospitalar) nos dois grupos. Os custos médios do tratamento ambulatorial e hospitalar nos dois grupos, no cenário do Sistema Suplementar de Saúde Brasileiro, no período de 12 meses, são apresentados na tabela 2.

No ECCR utilizado, o grupo monitorado pelo proBNP apresentou 63% de redução na internação hospitalar comparativamente ao grupo clínico, no período de 12 meses. Sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde Brasileiro, a redução da internação hospitalar obtida no grupo proBNP proporciona custo final menor se comparada ao grupo clínico, pois 63% de diferença de redução na hospitalização neutraliza o custo adicional com a realização dos exames de proBNP. Trata-se de estratégia dominante favorável ao grupo proBNP, em que se observa maior efetividade (redução da hospitalização) e menor custo final.

O quadro 1 apresenta as relações de custo-efetividade obtidas com o modelo analítico de decisão. Apesar do custo unitário do grupo proBNP ser superior, em razão do acréscimo decorrente do custo do exame,

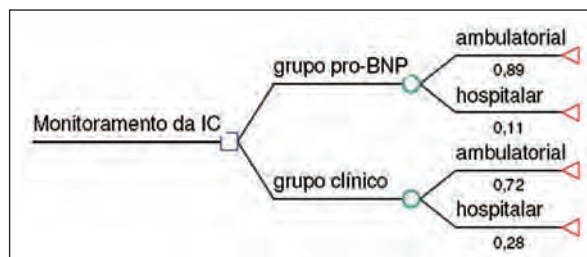


Figura 1 - Árvore de decisão da análise de custo-efetividade.

TABELA 2
CUSTOS MÉDIOS DO TRATAMENTO AMBULATORIAL E DA INTERNAÇÃO HOSPITALAR

| Estratégia | Custo médio ambulatorial | Custo médio hospitalar |
|---------------|--------------------------|------------------------|
| Grupo Pro-BNP | R\$ 2480 | R\$ 6160 |
| Grupo Clínico | R\$ 2104 | R\$ 5784 |

Fontes: Tavares 2004; Araújo 2005 e Ribeiro 2005.

QUADRO 1
RESULTADOS DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

| Estratégia | Custo ponderado | Custo incremental | Efetividade | Efetividade incremental | C / E | RCEI |
|------------|-----------------|-------------------|-------------|-------------------------|--|-----------|
| proBNP | R\$ 2884 | R\$ 247 | 0,89 | - 0,17 | R\$ 3241 / internação hospitalar evitada | Dominante |
| Clínico | R\$ 3134 | | 0,72 | | R\$ 4353 / internação hospitalar evitada | |

Efetividade = internação hospitalar evitada; C / E = custo / efetividade; RCEI = razão de custo-efetividade incremental

a média ponderada dos custos, isto é, a soma dos custos com o tratamento ambulatorial e hospitalar é menor, pois um número menor de pacientes necessita de internação ao longo de 12 meses.

DISCUSSÃO

A IC representa importante ônus econômico e social no Brasil. As internações hospitalares em decorrência da síndrome são o principal componente do custo do tratamento. As medidas direcionadas a minimizar a morbidade e reduzir a hospitalização proporcionam melhor qualidade da assistência, com redução do custo total do tratamento. Nesse sentido, a melhora na capacidade diagnóstica da IC é de capital importância.

Entre as aplicações do proBNP/BNP que têm mostrado melhores resultados estão o auxílio ao diagnóstico e ao monitoramento da insuficiência cardíaca crônica, comparativamente ao acompanhamento clínico isolado.

O estudo de Framingham¹⁴, publicado em 1971, demonstrou um baixo índice de acertos no diagnóstico de IC (40%)¹³. Cerca de 15 anos mais tarde, na cidade de Boston, quando havia melhores recursos de diagnóstico, a taxa de diagnósticos errados ou inseguros foi de 42%. Após seis anos, outra publicação encontrou taxa de 50% de diagnósticos duvidosos¹⁵. Também surpreendente foi a constatação de que, quando avaliados por clínicos gerais, 70% dos pacientes com sintomas e sinais de IC foram diagnosticados positivamente. Entretanto, 75% deles não preencheram os critérios adequados de diagnóstico. A adição de eletrocardiograma, radiografia de tórax e ecocardiograma melhorou a acurácia dos diagnósticos em apenas 8%, enquanto que a dosagem do proBNP elevou essa porcentagem para 21%¹⁶.

O estudo COPERNICUS demonstrou queda de 18% no proBNP no 4º mês de uso do carvedilol e de 28% no 7º mês, enquanto no grupo placebo não houve mudanças, o que reforça a hipótese de que os peptídeos natriuréticos podem ser usados para o monitoramento e a otimização do tratamento medica-

mentos. Os resultados da monitorização dos pacientes do estudo Val-HeFT também reforçam esta afirmação, uma vez que, nos 1.940 indivíduos acompanhados, foi observada queda de mais de 20% no proBNP, enquanto que no grupo placebo houve incremento de pouco mais de 20%.

No presente estudo, realizou-se uma análise de custo-efetividade ambientada para o cenário do Sistema Suplementar de Saúde Brasileiro, com o propósito de comparar o monitoramento do tratamento da IC com o proBNP com o monitoramento clínico isolado. O objetivo foi testar se o custo inicial com o exame do ProBNP proporcionaria redução da hospitalização, em decorrência do melhor monitoramento da IC. A modelagem indicou que, apesar do custo inicial mais elevado no grupo do proBNP, este foi neutralizado pela redução do número de internações hospitalares, resultando em menor custo total.

Richards et al. pesquisaram o uso do proBNP como prenunciador de desfechos adversos e a resposta ao tratamento em 297 pacientes com disfunção ventricular esquerda isquêmica, alocados aleatoriamente para tratamento com carvedilol ou placebo. Para os pacientes que possuíam níveis de proBNP acima da normalidade, a razão de risco de internação hospitalar por IC foi de 4,7.

Morimoto et al.¹⁷ realizaram uma análise de custo-efetividade com um modelo analítico de decisão semelhante ao utilizado neste estudo, com dados de efetividade do mesmo estudo de Troughton et al. Os custos foram baseados em dados publicados nos Estados Unidos. A efetividade foi mensurada em *quality-adjusted life years* (QALY). Esses pesquisadores também encontraram redução no custo total do tratamento, no período de 12 meses, favorável ao grupo do proBNP.

Tais resultados indicam que o uso do proBNP pode ser estratégia redutora de custos no monitoramento e na maximização do tratamento de pacientes com IC em comparação ao monitoramento clínico isolado, principalmente aqueles nas classes funcionais III-IV da NYHA, com alto risco para internação hospitalar.

Araújo DV, Oliveira Júnior MT. Cost-effectiveness analysis of monitoring heart failure using proBNP compared to clinical monitoring. *Reblampa* 2007; 20(1): 18-22.

ABSTRACT: **Background:** There is no practical guide for the intensity of drug treatment for patients with chronic heart failure (HF). **Objective:** We tested the hypothesis of whether pharmacotherapy directed by plasma concentrations of the aminoterminal portion of ProBNP (proBNP) would produce better clinical outcomes and lower costs with hospital admissions, compared to clinical monitoring alone, in chronic HF patients. **Methods:** A decision tree was developed for cost-effectiveness analysis for the Private Health System. We used effectiveness data described in a randomized, controlled clinical trial and data from ambulatory and hospital treatment costs coming from Brazilian studies on costs of HF. The effectiveness unit was "avoided hospital admissions". The decision tree and statistical analyses were performed by the TreeAge Pro Healthcare software. **Results:** The proBNP monitored group showed a 63% reduction in hospital admissions when compared to the clinical group. The average cost of the proBNP group was R\$ 2884 versus R\$ 3134 of the clinical group. The effectiveness of the proBNP group was 89% versus 72% of the clinical group. The lower cost of hospital admissions reached by the proBNP group yields a lower final burden when compared to the clinical group costs. **Conclusion:** We concluded that use of proBNP can be a cost-saving strategy in treatment monitoring of chronic heart failure patients.

DESCRIPTORS: heart failure congestive, natriuretic peptide, cost-efficiency analysis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Rothenburger M, Wichter T, Schmid C, et al. Aminoterminal pro-type B natriuretic peptide as a predictive and prognostic marker in patient with chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23(10): 1189-97.
- 2 Richards AM, Doughty R, Nicholls G, et al. Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Adrenomedullin. Prognostic Utility and Prediction of Benefit from Carvedilol in Chronic Ischemic Dysfunction. *JACC* 2001; 37(7): 1781-7.
- 3 Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in emergency of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-7.
- 4 Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 571-88.
- 5 Hartmann F, Packer M, Coats AJ, et al. NT-proBNP in severe chronic heart failure: rationale, design and preliminary results of the COPERNICUS NT-proBNP substudy. *Eur J Heart Fail* 2004 15; 6(3): 343-50.
- 6 Latini R, Masson S, Anand I, et al. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2002; 106(19): 2454-8.
- 7 Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126-30.
- 8 Hunink MGM, Glasziou PP. *Decision Making in Health and Medicine. Integrating the Evidence and Values.* 1st ed. London: Cambridge University Press, 2001.
- 9 Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB. The epidemiology of heart failure: The Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(Suppl A) 6A-13A.
- 10 Tavares LR, Victor H, Linhares JM, et al. Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca Descompensada em Niterói – Projeto EPICA – Niterói. *Arq Bras Cardiol* 2004; 82(2)121-4.
- 11 Araújo DV, Tavares LR, Veríssimo R, Mesquita ET, Ferraz MB. Custo da Insuficiência Cardíaca no Sistema Único de Saúde. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84: 422-7.
- 12 Ribeiro RA, Mello RGB, Melchior R, et al. Custo Anual do Manejo da Cardiopatia Isquêmica Crônica no Brasil. *Arq Bras Cardiol* 2005; 85(1): 3-8.
- 13 McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1971; 285: 1441-6.
- 14 Carlson EB, Reimer KA, Rankin JS, Peter RH, McCormack KM, Alexander LG. Right ventricular subendocardial infarction in a patient with pulmonary hypertension, right ventricular hypertrophy, and normal coronary arteries. *Clin Cardiol* 1985; 8: 499-502.
- 15 Remes J, Reunanen A, Aromaa A, Pyörala K. Incidence of heart failure in eastern Finland: a population-based surveillance study. *Eur Heart J* 1992; 13: 588-93.
- 16 Wright SP, Doughty RN, Pearl A, et al. Plasma aminoterminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart-failure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(10): 1793-800.
- 17 Morimoto T, Hayashino Y, Shimbo T, Izumi T, Fukui T. Is B-type natriuretic peptide-guided heart failure management cost-effective? *Int J Cardiol* 2004; 96(2): 177-81.